

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

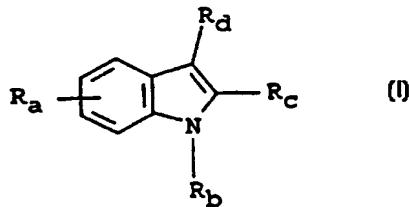
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>C07D 209/12, A61K 31/40, C07D 401/12, 413/12, 403/12, 405/12, 417/12, 209/42, 209/08</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/28297</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>10. Juni 1999 (10.06.99)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/07661</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>27. November 1998 (27.11.98)</b>			
(30) Prioritätsdaten: <b>197 53 522.4 3. Dezember 1997 (03.12.97) DE</b>			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).</b>			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). WALTER, Rainer [DE/DE]; Probststrasse 3, D-88400 Biberach (DE). SOYKA, Rainer [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 43, D-88400 Biberach (DE). STASSEN, Jean-Marie [BE/DE]; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). BINDER, Klaus [DE/DE]; Biebricher Allee 15, D-65187 Wiesbaden (DE).		<i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).			

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLES, HAVING A THROMBIN INHIBITING EFFECT

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLE MIT THROMBIN-HEMMENDER WIRKUNG

**(57) Abstract**

The invention relates to novel substituted indoles of general formula (I) in which R<sub>a</sub> to R<sub>d</sub> are defined as in claim 1. The tautomers, stereoisomers, mixtures and salts of R<sub>a</sub> to R<sub>d</sub> have valuable properties. The compounds of general formula (I) in which R<sub>b</sub> or R<sub>d</sub> contains a cyanophenyl group form valuable intermediate products in order to produce the remaining compounds of general formula (I), and the compounds of general formula (I) in which R<sub>b</sub> or R<sub>d</sub> contain a R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-phenyl group in addition to the tautomers and stereoisomers thereof have valuable pharmacological properties, especially a thrombin inhibiting effect which extends the thrombin time and a fibrinogen receptor antagonistic effect.

**(57) Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indole der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine Cyanophenylgruppe enthält, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antitrombotische Wirkung, eine die Thrombinzeit verlängernde Wirkung und eine fibrinogenrezeptorantagonistische Wirkung.

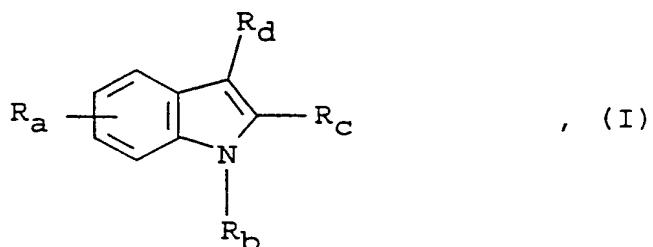
**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG.	Singapur		
EE	Estland						

## SUBSTITUIERTE INDOLE MIT THROMBIN-HEMMENDER WIRKUNG

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Indole der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine Cyanophenylgruppe enthält, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

$R_a$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-,  $R_3R_4N\text{-CO-}$ ,  $R_3R_4N\text{-SO}_2\text{-}$  oder  $R_4R_5N$ -Gruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, in denen

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

eine  $n\text{-}C_{2-3}$ -Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder Carboxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei  $\alpha$ -ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein  $C_{1-3}$ -Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino-, Di-(carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl- oder Di-(carb-

oxy- $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei die bei der Definition der Reste  $R_3$  und  $R_4$  vorstehend erwähnten Carboxygruppen jeweils durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein können, oder

$R_3$  und  $R_4$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-gruppe,

$R_5$  eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-,  $R_6CO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe, in der jeweils  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

$R_4$  und  $R_5$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,

einer der Reste  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_2$ -A-Gruppe, in der

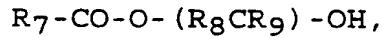
A eine  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine  $-CONH-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-CH_2CH_2CONH-$ ,  $-CONHCH_2-$ ,  $-CONHCH_2CH_2-$ ,  $-COCH_2O-$  oder  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der  $-COCH_2O-$  und  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist, und

$R_2$  eine durch die  $R_1NH-C(=NH)-$ Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,

und  $R_C$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, ein Phenyl- $C_{1-3}$ -alkanol, ein  $C_{3-9}$ -Cycloalkanol, wobei ein  $C_{5-8}$ -Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein  $C_{5-8}$ -Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein  $C_{4-7}$ -Cycloalkenol, ein  $C_{3-5}$ -Alkenol, ein Phenyl- $C_{3-5}$ -alkenol, ein  $C_{3-5}$ -Alkinol oder Phenyl- $C_{3-5}$ -alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

$R_7$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_8$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_9$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellen, oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxy carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_7CO-O-(R_8CR_9)-O-CO$ -Gruppe, in der  $R_7$  bis  $R_9$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Bu tyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy carbonyl-,  $R_3R_4N-CO-$ ,  $R_3R_4N-SO_2-$  oder  $R_4R_5N$ -Gruppe, in denen

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

eine n-C<sub>2</sub>-<sub>3</sub>-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkoxy-, C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkylamino-, Di-(carboxy-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-gruppe,

$R_5$  eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-,  $R_6CO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe, in der jeweils  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

$R_4$  und  $R_5$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,

einer der Reste  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, und

der andere der Reste  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_2$ -A-Gruppe, in der

A eine  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine  $-CONH-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-CH_2CH_2CONH-$ ,  $-CONHCH_2-$ ,  $-CONHCH_2CH_2-$ ,  $-COCH_2O-$  oder  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der  $-COCH_2O$ - und  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist, und

$R_2$  eine durch die  $R_1NH-C(=NH)-$ Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,

und  $R_c$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sub>a</sub> in 5- oder 6-Stellung eine R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N-CO-, R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N-SO<sub>2</sub>- oder R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Gruppe, in denen

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei  $\alpha$ -ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C<sub>1-3</sub>-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Di-(carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkoxy carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-Gruppe,

$R_5$  eine  $R_6CO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe, in der jeweils  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

einer der Reste  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, und

der andere der Reste  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_2$ -A-Gruppe, in der

A eine  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine  $-CONH-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-CH_2CH_2CONH-$ ,  $-CONHCH_2-$ ,  $-CONHCH_2CH_2-$ ,  $-COCH_2O-$  oder  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der  $-COCH_2O$ - und  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist, und

$R_2$  eine durch die  $R_1NH-C(=NH)-$ Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine in-vivo abspaltbare Gruppe bedeutet, darstellen,

und  $R_C$  ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  in 5-Stellung eine  $R_3R_4N-CO$ -,  $R_3R_4N-SO_2$ - oder  $R_4R_5N$ -Gruppe, in denen

$R_3$  eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche

zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

$R_4$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

$R_5$  eine  $R_6CO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe, in der jeweils  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

$R_b$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R_d$  eine  $R_2$ -A-Gruppe, in der

A eine  $-COCH_2-$  oder  $-COCH_2CH_2-$ Gruppe und

$R_2$  eine durch die  $R_1NH-C(=NH)-$ Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

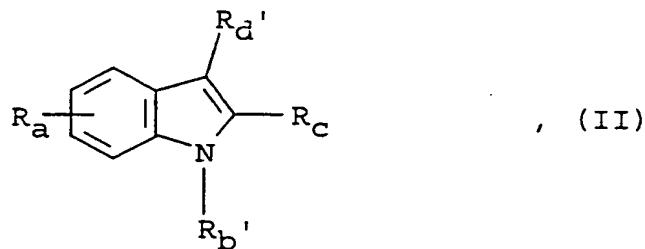
$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe bedeutet, darstellen,

und  $R_c$  ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine durch die  $NH_2-C(=NH)-$ Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  und  $R_c$  wie eingangs definiert sind  
einer der Reste  $R_b'$  oder  $R_d'$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch  
eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und  
der andere der Reste  $R_b'$  oder  $R_d'$  eine  $R_2'$ -A-Gruppe, in der

A wie eingangs erwähnt definiert ist und  
 $R_2'$  eine durch eine  $Z_1-C(=NH)-$ Gruppe substituierte Phenyl-  
gruppe darstellt, in welcher

$Z_1$  eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-,  
 $n$ -Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkyl-  
thio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-,  
 $n$ -Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt,

mit Ammoniak oder dessen Salzen.

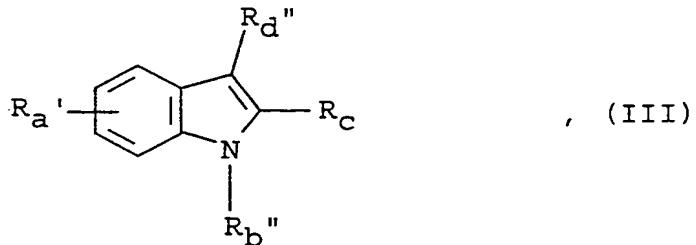
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie  
Methanol, Ethanol,  $n$ -Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetra-  
hydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C,  
vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit Ammoniak  
oder mit einem Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammonium-  
carbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispiels-  
weise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit  
einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol,  $n$ -Propanol,  
Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie  
Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit  
einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat  
in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran  
oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise

jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine Carboxygruppe und/oder  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $NH_2-C(=NH)-$ -Gruppe enthalten:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_c$  wie eingangs erwähnt definiert ist,  
 $R_a'$ ,  $R_b''$  und  $R_d''$  die für  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und/oder  $R_b$  oder  $R_d$  eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine  $NH_2-C(=NH)-$ -Gruppe überführbare Gruppe enthält,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine Carboxygruppe und/oder  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $NH_2-C(=NH)-$ -Gruppe enthalten.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxyl-

gruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

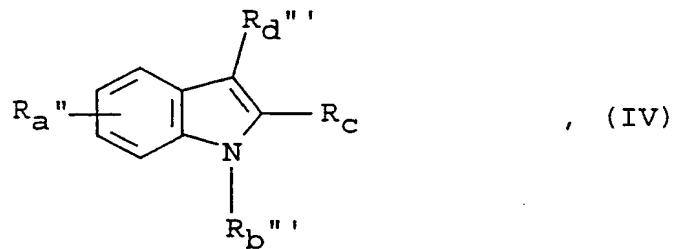
Enthält eine Verbindung der Formel III beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylygruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluol-

sulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält eine Verbindung der Formel III beispielsweise die Benzylxyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine der eingangs erwähnten in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_c$  wie eingangs erwähnt definiert ist,  
 $R_a''$ ,  $R_b'''$  und  $R_d'''$  die für  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine Carboxygruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

HO -  $R_{10}$

, (V)

in der

$R_{10}$  der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der  $R_7\text{-CO-O-}(R_8CR_9)$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{11}$  der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste für eine Carboxylgruppe und

$Z_2$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

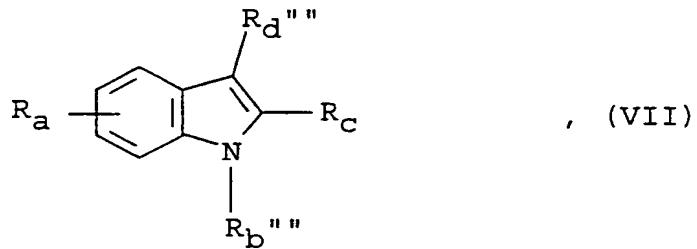
Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel V wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel V, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfinsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/-Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylform-

amid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  und  $R_c$  wie eingangs erwähnt definiert sind,  
 $R_b'''$  und  $R_d'''$  die für  $R_b$  und  $R_d$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß  $R_2$  eine durch eine  $\text{NH}_2\text{-C}(=\text{NH})-$  Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{12}$  einen der bei der Definition des Restes  $R_2$  eingangs erwähnten in vivo abspaltbaren Reste darstellt und  
 $Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeutet.

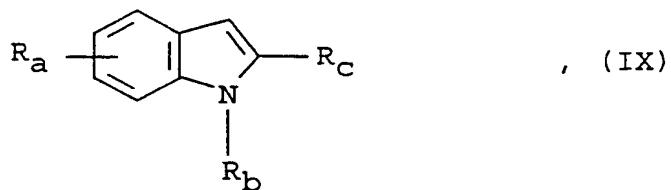
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Di-

oxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der  $Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

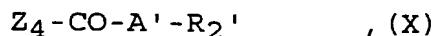
e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_2$ -A-Gruppe in 3-Stellung steht,  $R_2$  eine Cyanophenylgruppe und A eine  $n\text{-}C_{1-3}$ -Alkylengruppe, in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n\text{-}C_{1-3}$ -Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine  $-\text{COCH}_2\text{O}-$  oder  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ Gruppe darstellen, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_2'$  eine Cyanophenylgruppe,

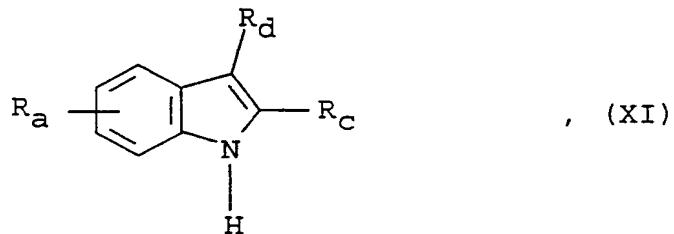
A' eine n-C<sub>2</sub>-<sub>3</sub>-Alkylengruppe, eine -CH<sub>2</sub>O- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R<sub>2</sub>' verknüpft ist, und

Z<sub>4</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeuten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Dichlorethan in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumtrichlorid bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 80°C, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R<sub>2</sub>-A-Gruppe in 1-Stellung steht und A eine n-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkylengruppe, in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine -COCH<sub>2</sub>O- oder -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R<sub>2</sub> verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>2</sub>" die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß R<sub>1</sub> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs erwähnt definiert ist oder einen Schutzrest für eine Amidino-Gruppe darstellt und

A' eine n-C<sub>2</sub>-3-Alkylengruppe, eine -CH<sub>2</sub>O- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R<sub>2</sub>' verknüpft ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

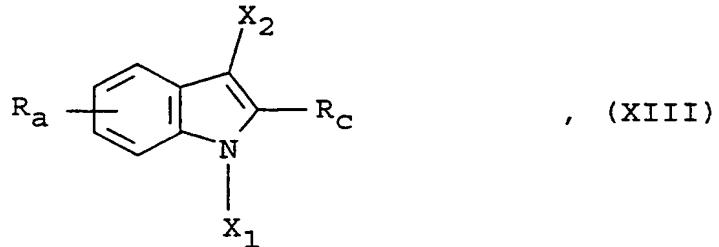
Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XII wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R<sub>2</sub>-A-Gruppe in 1- oder 3-Stellung steht, R<sub>2</sub> eine

Cyanophenylgruppe und A eine -CONH-, -CH<sub>2</sub>CONH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH-, -CONHCH<sub>2</sub>- oder -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub> und R<sub>c</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste X<sub>1</sub> oder X<sub>2</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste X<sub>1</sub> oder X<sub>2</sub> eine HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe, in der

n die Zahl 0, 1 oder 2 darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>2</sub>' eine Cyanophenylgruppe und m die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

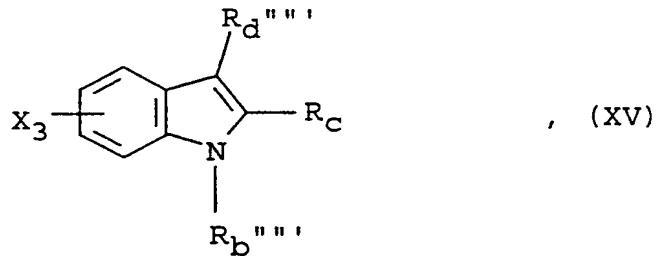
Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XIII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuc-

cinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XIII wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

h. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>a</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N-CO-, R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N-SO<sub>2</sub>- oder R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Gruppe und R<sub>2</sub> eine Cyanophenylgruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R<sub>c</sub> wie eingangs erwähnt definiert ist,

einer der Reste  $R_b'''$  oder  $R_d'''$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste  $R_b'''$  oder  $R_d'''$  eine  $R_2'-A$ -Gruppe, in der

A wie eingangs erwähnt definiert ist und  $R_2'$  eine Cyanophenylgruppe darstellt,

$X_3$  eine HO-CO- oder HO-SO<sub>2</sub>-Gruppe,  $X_4$  ein Wasserstoffatom und Y eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_3R_4N$ -Gruppe oder  $X_3$  eine  $R_4NH$ -Gruppe,  $X_4$  eine Phenylamino-, Naphthylamino- oder  $R_6$ -Gruppe, wobei  $R_3$  und  $R_4$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und

Y eine HO-CO- oder HO-SO<sub>2</sub>-Gruppe, wobei die Hydroxygruppe der HO-CO- oder HO-SO<sub>2</sub>-Gruppe zusammen mit dem Wasserstoffatom einer Aminogruppe des Restes  $X_4$  auch eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbindung darstellen kann, bedeuten oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung einer entsprechenden Säure wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethyl-ester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-mor-

pholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Ester, Isocyanate, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und gegebenenfalls vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

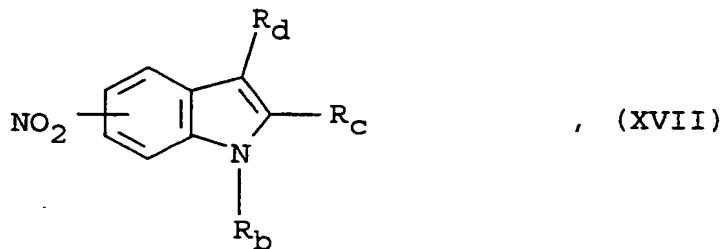
Eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine reaktionsfähige Carboxylfunktion enthält, kann anschließend erforderlichenfalls mit einem entsprechenden Aminosäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, welche wie vorstehend beschrieben erfolgt,

oder eine so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein reaktionsfähiges Sulfonamidwasserstoffatom enthält, kann anschließend erforderlichenfalls mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

i. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  eine Aminogruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>b</sub> bis R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Reduktion erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethyl-ester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die einen Pyridinylstickstoffatom enthält, so kann diese Verbindung mittels Alkylierung am Pyridinstickstoffatom quaternisiert werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein aromatisch gebundenes Halogenatom enthält, so kann das Halogenatom in dieser Verbindung mittels Dehalogenierung durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einem C<sub>1</sub>-3-Alkylhalogenid wie Methylbromid oder -jodid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Die anschließende Dehalogenierung erfolgt vorzugsweise hydrolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegen-

wart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyoxy carbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Te-

trahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils, welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß einem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung und anschließende Umsetzung des so erhaltenen Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol oder Mercaptan in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff oder mit Schwefelwasserstoff und anschließender Alkylierung.

Die hierfür als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen erhält man beispielsweise durch Acylierung eines entsprechend substituierten Indols und anschließende Umsetzung des so erhaltenen Indols, das am Phenylring entsprechend substituiert ist, mit einem entsprechenden Amin oder durch Acylierung eines bereits durch die R<sub>a</sub>-Gruppe entsprechend substituierten Indols.

Eine Ausgangsverbindung, die eine gegebenenfalls monosubstituierte Aminogruppe am Phenylring trägt, erhält man zweckmäßigerweise durch Acylierung eines entsprechenden Nitroindols, anschließende Reduktion und gegebenenfalls anschließende Alkylierung und/oder Arylierung des so erhaltenen Aminoindols.

Die hierfür erforderlichen Indolderivate erhält man nach literaturbekannten Verfahren, z. B. durch Ringschluß eines entsprechenden Acetals oder Dimethylaminovinylens.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in

Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_b$  oder  $R_d$  eine Cyanophenylgruppe enthält, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_1\text{NH-C(=NH)-phenylgruppe}$  enthält, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden Wirkung, auf einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII und eine fibrinogenrezeptorantagonistische Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid,

B = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

und

C = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke, Marburg

Diethylbarbiturataacetat-Puffer, ORWH 60/61, Behring Werke, Marburg

Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung:

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäß mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kon-

trolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED <sub>200</sub> in $\mu$ M)
A	0.080
❖	❖
B	0.048
❖	❖
C	0.051

❖

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen A bis C bis zu einer Dosis von 10 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung

und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmässigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung nähers erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

CDI = N,N'-Carbonyldiimidazol

DMF = Dimethylformamid

DMSO = Dimethylsulfoxid

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen)-uroniumhexafluorophosphat

THF = Tetrahydrofuran

### Beispiel 1

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

---

#### a) 1-Methylindol-5-carbonsäuremethylester

In 200 ml DMSO werden 25 g (143 mMol) Indol-5-carbonsäuremethylester gelöst und bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten portionsweise mit 16.8 g (150 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Dabei steigt die Innentemperatur auf ca. 30°C. Man röhrt anschließend noch 1 Stunde. Die Reaktionslösung färbt sich grün. Danach werden innerhalb von 15 Minuten 22.7 g (10 ml, 160 mMol) Methyliodid zugetropft, wobei die Innentemperatur durch Kühlung auf 20°C gehalten wird. Es wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei hellt sich die Farbe auf. Man gießt in 1.2 l Eiswasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet bei 60°C.

Ausbeute: 26.9 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 111-113°C

#### b) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid

Man löst 300 g (2.29 Mol) 4-Cyanobenzaldehyd in 560 ml Pyridin und gibt nacheinander 285 g (2.74 Mol) Malonsäure und 19.5 g (22,6 ml, 0.23 Mol) Piperidin zu. Dabei steigt die Innentemperatur auf 40°C, und es bildet sich eine klare Lösung. Nach 30

Minuten Röhren wird noch 2.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dabei fällt das Reaktionsprodukt aus. Anschließend wird auf 40°C abgekühlt und auf eine Lösung von 560 ml konz. Salzsäure in 3 l Eiswasser gegossen. Nach 20 Minuten Röhren wird der Niederschlag abgesaugt und zweimal mit je 1 l Wasser gewaschen.

Ausbeute: 376 g (95 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 260-268°C

Dieses Rohprodukt wird in 5.4 l 1N Kaliumkarbonat-Lösung gegeben und mit 120 g 5%igem Palladium/Kohle versetzt. Man hydriert 40 Minuten bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar, neutralisiert mit 500 ml konzentrierter Salzsäure und abgesaugt.

Ausbeute: 291 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-144°C.

3.3 g (10 mMol) der erhaltenen Carbonsäure werden in 100 ml Chloroform suspendiert und mit 5.9 g (3.9 ml, 50 mMol) Thionylchlorid versetzt. Man gibt 2 Tropfen DMF zu und erhitzt 4.5 Stunden zum Rückfluß. Dabei bildet sich eine klare Lösung. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, verröhrt den Rückstand mit Ether und saugt ab.

Ausbeute: 3.47 g (99 % der Theorie)

c) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-methylester

In 150 ml 1,2-Dichlormethan werden 22.7 g (0.17 Mol) Aluminiumtrichlorid suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise mit 29 g (0.15 Mol) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid versetzt, so daß die Innentemperatur 6°C nicht übersteigt. Man röhrt eine Stunde unter Eiskühlung, wobei sich eine klare Lösung bildet. Anschließend werden unter Eiskühlung portionsweise 26.9 g (0.142 Mol) 1-Methylindol-5-carbonsäuremethylester zugesetzt. Man röhrt und läßt dabei die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 3 Stunden bildet sich ein Niederschlag, und es werden zum besseren Röhren 100 ml 1,2-Dichlorethan zugesetzt. Nach weiteren 17 Stunden Röhren wird die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit zerstoßenem Eis versetzt. Danach wird die organische Phase abgetrennt und zweimal mit

Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird mit Ethanol verrührt und abgesaugt. Der Feststoff wird mit Essigester erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen, anschließend abgesaugt und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 30.4 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 182-183°C

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid

25.1 g (72.5 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-indol-5-carbonsäuremethylester werden in 800 ml Acetonitril suspendiert und mit 40 g (28.5 ml, 0.20 Mol) Iodtrimethylsilan versetzt. Unter Lichtausschluß wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Man entfernt ca. 500 ml Lösungsmittel im Vakuum, setzt 1 l Essigester und 10 ml Wasser zu und extrahiert mit insgesamt 1 l 0.5N Natronlauge. Die wässrige Phase wird mit Essigester gewaschen und anschließend mit 6N Salzsäure angesäuert. Der dabei entstandenen Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, wenig kaltem Ethanol und Aceton nachgewaschen und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 21 g (87 % der Theorie).

3.3 g (10 mMol) der so erhaltenen 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-indol-5-carbonsäure werden in 100 ml Chloroform mit 5.9 g (3.9 ml, 50 mMol) Thionylchlorid und 2 Tropfen DMF 4.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, verröhrt den Rückstand mit Ether und trocknet im Vakuum.

Ausbeute: 3.47 g (99 % der Theorie)

e) Ethylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

In 250 ml THF werden bei -12°C 15.8 g (21.3 ml, 0.15 Mol) frisch kondensiertes Ethylamin gelöst. Unter Röhren werden 25 g (16.3 ml, 0.15 Mol) Bromessigsäureethylester zugetropft. Man läßt die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat vom Lösungsmittel

tel im Vakuum befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel (Essigester/Methanol = 19:1) chromatographiert. Das so erhaltene gelbe Öl wird in Ether gelöst und unter Rühren mit etherischer Salzsäure angesäuert. Nach Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 14.0 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-137°C

$C_6H_{13}NO_2 \times HCl$  (167.64)

Ber.: C 42.99 H 8.42 N 8.36 Cl 21.15

Gef.: 42.97 8.35 8.54 21.12

f) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-  
N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid

Bei Raumtemperatur werden 1.05 g (3.00 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid gelöst in 15 ml Dichlormethan zu einer Lösung von 500 mg (3.6 mMol) Ethylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid und 1.2 g (1.7 ml, 12 mMol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan getropft. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester/Wasser aufgenommen und mit Wasser, 0.2N Salzsäure und nochmals Wasser gewaschen. Die organische Phase wird nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 1:9) chromatographiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (52 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 154-156°C

$C_{26}H_{27}N_3O_4$  (445.52)

Ber.: C 70.10 H 6.11 N 9.43

Gef.: 69.86 H 6.14 N 9.37

g) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-  
N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

Bei -5°C wird in 25 ml Ethanol Chlorwasserstoff-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Man gibt unter Rühren 680 mg (1.53 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-

ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid zu und läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 30 ml absolutem Ethanol aufgenommen. Es werden 1.5 g fein gemörsertes Ammoniumkarbonat zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 8:2) chromatographiert. Der so erhaltene Schaum wird mit Ether verrührt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 540 mg (68 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 145-160°C

$C_{26}H_{30}N_4O_4$  (462.55)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 463$

$C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$  (526.04)

Ber.: C 59.37 H 6.51 N 10.65

Gef.: 59.45 6.32 10.60

### Beispiel 2

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

---

In 10 ml Ethanol werden 368 mg (0.70 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid gelöst und 2.1 ml 1N Natronlauge zugesetzt. Man röhrt 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt mit Wasser auf ein Volumen von 40 ml. Danach wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 7.2 eingestellt. Das so gefällte Produkt wird abgesaugt, nochmals in Dioxan suspendiert und mit 0.1N Salzsäure versetzt bis eine klare Lösung entsteht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 270 mg (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 135-140°C

$C_{24}H_{26}N_4O_4$  (434.50)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 435$

Beispiel 3

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-160°C

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (476.58)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 477

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> x HCl x H<sub>2</sub>O (531.06)

Ber.: C 61.07 H 6.64 N 10.55

Gef.: 60.75 H 6.53 N 10.65

Beispiel 4

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-239°C (Zers.)

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (448.53)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 449

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> x HCl x H<sub>2</sub>O (503.00)

Ber.: C 59.70 H 6.21 N 11.14 Cl 7.05

Gef.: 59.74 6.35 11.10 7.10

Beispiel 5

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

---

a) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid

---

1.9 g (4.1 mMol) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid (hergestellt analog Beispiel 1) werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 12.3 ml 1N Natronlauge versetzt. Man röhrt 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und neutralisiert anschließend mit 1N Salzsäure. Man setzt Wasser zu, röhrt über Nacht, kühlt dann mit Eis und saugt den Niederschlag ab.

Ausbeute: 1.7 g (96 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 173-175°C

b) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid

---

In 50 ml THF werden 1.7 g (3.9 mMol) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid gelöst und unter Röhren mit 0.87 g (0.95 ml, 8.6 mMol) N-Methylmorpholin versetzt. Man kühlt auf -30°C ab, tropft 0.62 ml (4.6 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu und röhrt bei Raumtemperatur 45 Minuten. Anschließend werden bei -30°C 0.6 g (4.3 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid zugegeben und über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Wasser auf und extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird aus Essigester kristallisiert.

Ausbeute: 1.1 g (55 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 121-123°C

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (516.60)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 516

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 136-138°C

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (533.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 534

Beispiel 6

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198-200°C

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (505.58)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 506

Beispiel 7

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 242-249°C (Zers.)

$C_{28}H_{34}N_4O_4$  (490.61)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 491$

$C_{28}H_{34}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$  (545.09)

Ber.: C 61.70 H 6.84 N 10.28

Gef.: 61.98 6.60 10.47

### Beispiel 8

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240-241°C (Zers.)

$C_{26}H_{30}N_4O_4$  (462.55)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 463$

$C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$  (517.03)

Ber.: C 60.40 H 6.43 N 10.84 Cl 6.86

Gef.: 60.30 6.58 10.58 6.85

### Beispiel 9

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-130°C

$C_{29}H_{36}N_4O_4$  (504.64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 505$

$C_{29}H_{36}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$  (559.12)

Ber.: C 62.30 H 7.03 N 10.02

Gef.: 62.30 6.89 10.17

Beispiel 10

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-248°C (Zers.)

$C_{27}H_{32}N_4O_4$  (476.58)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 477$

Beispiel 11

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183-187°C

$C_{27}H_{32}N_4O_4$  (476.58)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 477$

Beispiel 12

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 206-209°C (Zers.)

$C_{25}H_{28}N_4O_4$  (448.53)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 449$

$C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$  (512.01)

Ber.: C 58.65 H 6.30 N 10.94

Gef.: 58.85 6.22 10.62

#### Beispiel 13

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-  
N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140-160°C

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 475$

$C_{27}H_{30}N_4O_4$  (474.57)

$C_{27}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$  (538.05)

Ber.: C 60.27 H 6.37 N 10.41

Gef.: 60.30 6.49 10.43

#### Beispiel 14

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-  
N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 278-280°C

$C_{25}H_{26}N_4O_4$  (446.51)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 447$

Beispiel 15

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-200°C (Sinterung)

$C_{30}H_{36}N_4O_4$  (516.65)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 517$

$C_{30}H_{36}N_4O_4 \times HCl \times 2 H_2O$  (589.14)

Ber.: C 61.16 H 7.01 N 9.51

Gef.: 61.18 6.95 9.46

Beispiel 16

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 245-247°C (Zers.)

$C_{28}H_{32}N_4O_4$  (488.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 489$

$C_{28}H_{32}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$  (552.08)

Ber.: C 60.92 H 6.57 N 10.15

Gef.: 61.00 6.62 10.01

Beispiel 17

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-(1-pyrrolidin)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-(1-pyrrolidin)-amid mit ethanischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215-220°C

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (402.50)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 403

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> x HCl x 1.5 H<sub>2</sub>O (465.99)

Ber.: C 61.86 H 6.49 N 12.02

Gef.: 61.41 6.34 11.72

Beispiel 18

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid mit ethanischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 147-150°C

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (505.62)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 506

Beispiel 19

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210-220°C

C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (477.57)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 478

Beispiel 20

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-phenyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219-225°C

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (424.51)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 425

Beispiel 21

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid

---

1.4 g (2.84 mMol) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid werden in 25 ml Pyridin gelöst und mit 850 mg (1.2 ml, 8.5 mMol) Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden ca. 2 g Schwefelwasserstoff-Gas eingeleitet. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren, leitet dann Stickstoff durch die Lösung und

entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und die Lösung mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man 1.45 g Feststoff, der in 50 ml Aceton suspendiert und mit 4 g (28 mMol) Methyliodid über Nacht gerührt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man 1.95 g schaumiges Produkt. Dieses wird in einer Mischung aus 70 ml Ethanol und 20 ml Dichlormethan suspendiert und mit 1.3 g (17 mMol) Ammoniumacetat versetzt. Man röhrt über Nacht, erhitzt anschließend noch 8 Stunden auf 40°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/-Methanol = 17:3). Das so erhaltene Produkt wird mit Ether verrührt.

Ausbeute: 1.3 g (69 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 148-155°C (Zers.)

$C_{30}H_{30}N_4O_4$  (510.60)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 511$

### Beispiel 22

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid in Dioxan.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-249°C (Zers.)

$C_{28}H_{26}N_4O_4$  (482.54)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 483$

Beispiel 23

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140-150°C

C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (524.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 525

Beispiel 24

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydroiodid mit Natronlauge und verdünnter Salzsäure.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 277-279°C (Zers.)

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (496.58)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 497

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> x HCl x H<sub>2</sub>O (551.05)

Er.: C 63.21 H 5.67 N 10.17 Cl 6.43

Gef.: 63.18 5.62 10.19 6.56

Beispiel 25

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-

(8-chinolinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200-205°C (Zers.)

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (561.65)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 562

#### Beispiel 26

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydroiodid mit Natronlauge und anschließendes Behandeln mit verdünnter Salzsäure.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-195°C (Zers.)

C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (533.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 534

#### Beispiel 27

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid

In einer Schutzgasatmosphäre werden analog Beispiel 1f 1.4 g (4.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid in 30 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 880 mg (0.63 ml, 4.4 mMol) Iodtrimethylsilan versetzt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den Rückstand in 10 ml Dichlormethan auf und gibt die so erhaltene Lösung unter Eiskühlung zu einer Lösung von 540 mg (3.0 mMol) N-(2-Pyridyl)-glycinethylester und 1.55 g (2.1 ml, 12 mMol) Ethyl-diisopropylamin in 10 ml Dichlormethan. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat ge-

trocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Essigester = 3:1) und mit Essigester verrieben.

Ausbeute: 940 mg (48 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 181-182°C

$C_{29}H_{26}N_4O_4$  (494.55)

Ber.: C 70.43 H 5.30 N 10.93

Gef.: 70.06 5.36 11.16

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 155-160°C

$C_{29}H_{29}N_5O_4$  (511.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 512$

$C_{29}H_{29}N_5O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$  (575.07)

Ber.: C 60.57 H 5.78 N 12.18

Gef.: 60.83 5.70 11.95

### Beispiel 28

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-200°C (Zers.)

$C_{27}H_{25}N_5O_4$  (483.53)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

Beispiel 29

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (2-pyridyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-methoxycarbonylethyl) -N- (2-pyridyl) -amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat unter Umesterung.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-140°C

$C_{30}H_{31}N_5O_4$  (525.61)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 526$

Beispiel 30

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-hydroxycarbonylethyl) -N- (2-pyridyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (2-pyridyl) -amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$  (497.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 31

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (3-ethoxycarbonylpropyl) -N- (2-pyridyl) -amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (3-ethoxycarbonylpropyl) -N- (2-pyridyl) -amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 50-55°C

$C_{31}H_{33}N_5O_4$  (539,64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 540$

Beispiel 32

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

250 mg (0.36 mmol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydroiodid werden in 6 ml 6N Salzsäure 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt vom Unlöslichen ab, befreit das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum, und kristallisiert den Rückstand aus Aceton.

Ausbeute: 120 mg (59 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-228°C

$C_{29}H_{29}N_5O_4$  (511.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 512$

Beispiel 33

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 165-170°C (sintert ab 145°C)

$C_{29}H_{29}N_5O_4$  (511.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 512$

$C_{29}H_{29}N_5O_4 \times HCl \times 2 H_2O$  (584.08)

Ber.: C 59.64 H 5.87 N 11.99

Gef.: 59.45 5.78 11.73

Beispiel 34

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N- (3-pyridyl) -amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N- (3-pyridyl) -amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208-210°C

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (483.53)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 484

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> x 2 HCl x 0.5 H<sub>2</sub>O (565.47)

Ber.: C 57.35 H 4.99 N 12.39

Gef.: 57.30 5.24 12.10

Beispiel 35

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N- (4-pyrimidinyl) -amid-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N- (4-pyrimidinyl) -amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200-205°C (sintert ab 150°C)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (512.57)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 513

Beispiel 36

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (4-pyrimidinyl) -amid-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -

N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145-150°C (sintert ab 130°C)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (526.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 527

#### Beispiel 37

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidin)-amid-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-185°C (Zers.)

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (554.65)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 555

#### Beispiel 38

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 32 durch saure Hydrolyse von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonylethyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-amid-hydroiodid mit 6N Salzsäure.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200-210°C (Zers.)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (498.55)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 499

Beispiel 39

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (3-methoxycarbonylpropyl) -N- (pyrimidin-4-yl) -amid-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (3-methoxycarbonylpropyl) -N- (pyrimidin-4-yl) -amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 58-60°C

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (526.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 527

Beispiel 40

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (ethoxycarbonylmethyl) -N- (2-pyrimidin) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (ethoxycarbonylmethyl) -N- (2-pyrimidinyl) -amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat als untrennbares 1:1-Gemisch von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäureethylester und der Titelverbindung.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160-170°C

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (512.57)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 513

Beispiel 41

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N- (2-pyrimidinyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-5-carbonsäure-N- (ethoxycarbonylmethyl) -N- (2-pyrimidinyl) -amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (484.52)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 485

#### Beispiel 42

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridazinyl) -amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridazinyl) -amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140-155°C (Sinterung)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (526.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 527

#### Beispiel 43

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-hydroxycarbonylethyl) -N- (3-pyridazinyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridazinyl) -amid-hydroiodid.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >165°C Zers.

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (498.54)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 499

Beispiel 44

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 96-98°C

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (448.53)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 449

Beispiel 45

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 249-251°C

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (420.47)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 421

Beispiel 46

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

a) 1-Trifluoracetylindolin-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

Zu einer Lösung von 6.0 g (50 mMol) Indolin in 30 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 8.4 ml (12.6 g, 60 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft. Man röhrt 30 Minuten bei Raumtemperatur, wäscht die Reaktionslösung mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird bei 0-4°C portionsweise innerhalb 25 Minuten zu 6.9 ml (12.1 g, 104 mMol) Chlorsulfonsäure gegeben. Man röhrt 30 Minuten bei 0°C, anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur und 8 Stunden bei 70°C. Die zähe Reaktionslösung wird auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Nach weiterer rascher chromatischer Reinigung an Kieselgel wird das erhaltene Produkt in 20 ml Pyridin gelöst und mit 4.4 g (21 mMol) N-(4-Chlorphenyl)-glycinethyl-ester versetzt. Man erhitzt 2 Stunden auf 100°C, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und setzt Wasser und verdünnte Salzsäure zu. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur weiteren Reinigung an Kieselgel (Toluol/Essigester = 7:3) chromatographiert.

Ausbeute: 7.2 g (29 % der Theorie),

b) Indol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid

7.1 g (15 mMol) 1-Trifluoracetylindolin-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid wird in einer Mischung aus 220 ml Dioxan und 220 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 60 ml 1N Natronlauge über Nacht geröhrt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in Dichlormethan und wenig Methanol auf. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 40 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 4.5 g (20 mMol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon versetzt. Man röhrt 4 Stunden bei Raumtemperatur, saugt anschließend vom Unlöslichen ab, engt das Filtrat bis zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol = 100:0 bis 92:8).

Ausbeute: 1.8 g (33 % der Theorie).

c) 1-Methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

Zu einer Lösung von 0.6 g (1.6 mMol) Indol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid in 10 ml DMSO werden

unter Stickstoff bei Raumtemperatur 140 mg (3.2 mMol) Natriumhydrid gegeben und 1.5 Stunden gerührt. Man gibt 2 ml (3 g, 22 mMol) Methyliodid zu und röhrt noch 1.5 Stunden. Danach wird auf 150 ml Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, bis zur Trockene eingeengt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Toluol/Essigester = 9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 430 mg (69 % der Theorie).

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

Analog Beispiel 1c werden 900 mg (2.3 mMol) 1-Methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid einer Friedel-Crafts-Acyclierung mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid unterworfen.

Ausbeute: 540 mg (44 % der Theorie).

e) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

Analog Beispiel 1g werden 250 mg (0.46 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid mit etherischer Salzsäure und anschließend mit Ammoniumkarbonat umgesetzt.

Ausbeute: 0.160 mg (58 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 132-134 °C

$C_{29}H_{29}ClN_4O_5S$  (581.10)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 583, 581$

Beispiel 47

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236°C (Zers.)

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (553.04)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 555, 553

#### Beispiel 48

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-phenyl-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

0.11 g (0.18 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 0.11 g Palladium/Kohle (10%ig) sowie 0.3 ml (1.9 mMol) Triethylamin versetzt. Man hydriert die Reaktionslösung im Parr-Schüttler 5 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar. Man entfernt den Katalysator durch Filtration, gibt 6.3 ml 1N Salzsäure zu, entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt mit Wasser und trocknet.

Ausbeute: 60 mg (60 % der Theorie),

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (518.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 519

#### Beispiel 49

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

##### a) 1-Methyl-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 50 g (0.31 Mol) 5-Nitroindol in 500 ml DMF werden bei Raumtemperatur 56 g (0.50 Mol) Kalium-tert.butylat gegeben. Man röhrt 30 Minuten und tropft anschließend bei 5°C eine Lösung von 37.7 ml (85 g, 0.60 Mol) Methyliodid in 50 ml DMF zu. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und noch 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Danach werden nochmals 14 g (0.12 Mol) Kalium-tert.butylat zugegeben und 9.5 ml (0.15 Mol) Methyliodid. Nach 20 Stunden röhren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser

verrieben. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt bis zur Trockene ein und verreibt mit Ether. Ausbeute: 50 g (92 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 169°C

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 237°C

c) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 48 durch katalytische Hydrierung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-nitroindol in DMF.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 228-230°C (Zers.)

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 5.0 g (16 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin in 30 ml DMF werden 4.4 ml (3.2 g, 25 mMol) Ethyldiisopropylamin und 2.3 ml (4.1 g, 19 mMol) Iodessigsäureethylester gegeben. Man röhrt bei 100°C über Nacht, entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum, chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9:1) und verreibt den nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand mit Ether.

Ausbeute: 5.9 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 127°C

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 0.70 g (1.8 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin und 0.55 ml (0.40 g, 4.0 mMol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan

werden 0.22 ml (0.22 g, 1.9 mMol) Valerylchlorid zugetropft. Man erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum, chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9:1) und verreibt den nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand mit Ether.

Ausbeute: 0.65 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 130-132°C

f) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132°C (Zers.)

$C_{28}H_{34}N_4O_4$  (490.61)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 491$

Beispiel 50

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 226-228°C (Zers.)

$C_{26}H_{30}N_4O_4$  (462.55)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 463$

Beispiel 51

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{30}H_{36}N_4O_4$  (516.65)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 517$

Beispiel 52

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

$C_{28}H_{32}N_4O_4$  (488.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 489$

Beispiel 53

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164°C (Zers.)

$C_{30}H_{30}N_4O_4$  (510.60)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 511$

Beispiel 54

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >280°C

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (482.54)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 483

Beispiel 55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)

C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (540.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 541

Beispiel 56

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 228°C (Zers.)

$C_{29}H_{28}N_4O_5$  (512.57)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 513$

Beispiel 57

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (2-naphthylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-naphthylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C (Zers.)

$C_{34}H_{32}N_4O_4$  (560.65)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 561$

Beispiel 58

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (2-naphthylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-naphthylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-238°C (Zers.)

$C_{32}H_{28}N_4O_4$  (532.60)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 533$

Beispiel 59

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (2-furoyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-furoyl) -1-m-

thyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (500.56)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 501

#### Beispiel 60

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >278°C

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (472.51)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 473

#### Beispiel 61

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (511.59)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 512

Beispiel 62

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (2-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >275°C

$C_{27}H_{25}N_5O_4$  (483.53)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

Beispiel 63

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 116°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}N_5O_4$  (511.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 512$

Beispiel 64

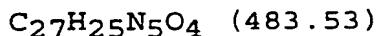
3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 268°C (Zers.)



Massenspektrum:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 484$

Beispiel 65

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

a) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -1-methyl-5-indolamin

Eine Lösung von 2.0 g (6.0 mMol) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49c) und 0.76 ml (0.7 g, 7.0 mMol) Acrylsäureethylester in 15 ml Eisessig werden 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 17:3) chromatographiert.

Ausbeute: 0.5 g (19 % der Theorie).

b) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49e aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -1-methyl-5-indolamin und Nicotinsäurechlorid.

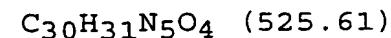
Ausbeute: 88 % der Theorie (schaumiges Produkt).

c) 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)



Massenspektrum:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 526$

Beispiel 66

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$  (497.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 67

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (4-thiazolylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (4-thiazolylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C (Zers.)

$C_{27}H_{27}N_5O_4S$  (517.61)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 518$

Beispiel 68

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-N- (4-thiazolylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (4-thiazolylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >280°C

$C_{25}H_{23}N_5O_4S$  (489.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 490$

Beispiel 69

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150°C (Zers.)

$C_{33}H_{31}N_5O_4$  (561.65)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 562$

Beispiel 70

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)

$C_{31}H_{27}N_5O_4$  (533.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 534$

Beispiel 71

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-methoxycarbonylmethylamino-  
carbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-5-indolamin-  
dihydroiodid

---

Hergestellt analog Beispielen 49 und 21 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-methoxycarbonylmethylamino-

carbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (604.67)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 605

### Beispiel 72

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylamino-carbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid

---

Eine Lösung von 0.4 g (0.5 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid in 5 ml Methanol und 5 ml Dioxan werden mit 3.2 ml 1N Natronlauge versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, trocknet den Rückstand im Vakuum über Kaliumhydroxid verreibt mit Ethanol und Dichlormethan.

Ausbeute: 0.33 g (96 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 90°C (Zers.)

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (590.64)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 591

### Beispiel 73

1-[3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl]-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

---

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin

Eine Lösung von 0.90 g (2.3 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49d) und 0.26 ml (0.29 g, 2.4 mMol) Phenylisocyanat in 30 ml Dichlormethan werden über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Man gibt nochmals 0.15 ml (1.4 mMol) Phenylisocyanat zu und erhitzt wei-

tere 3 Stunden zum Rückfluß. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Toluol/Essigester = 7:3) chromatographiert.

Ausbeute: 0.80 g (68 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 78°C

b) 1-{3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210°C (Zers.)

$C_{28}H_{25}N_5O_3$  (479.54)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 480$

#### Beispiel 74

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 1-{3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl}-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$  (497.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 75

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin

---

Zu einer Lösung von 1.7 g (5.6 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49c) in 50 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur portionsweise 0.9 g (5.8 mMol) Butansulfonsäurechlorid gegeben. Anschließend erhitzt man 1 Stunde auf 110°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt und zügig mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben.

Ausbeute: 2.0 g (84 % der Theorie),

C23H25N3O3S (423.53)

Schmelzpunkt: 184°C

Ber.: C 65.22 H 5.94 N 9.92

Gef.: 64.95 6.06 9.79

---

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80°C (Zers.)

C23H28N4O3S (440.57)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 441$

Beispiel 76

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 1.4 g (3.3 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 75a) in 25 ml DMF werden bei Raumtemperatur 0.39 g (3.5 mMol) Kalium-tert.butylat gegeben und 1 Stunde gerührt. Anschließend tropft man 0.39 ml (0.59 g, 3.5 mMol) Bromessigsäureethylester zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9:1).

Ausbeute: 1.3 g (77 % der Theorie),

C27H31N3O5S (509.63)

Schmelzpunkt: 144°C

Ber.: C 63.63 H 6.13 N 8.24

Gef.: 63.53 6.25 8.05

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxy-carbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 g durch Umsetzung von 3-[3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 150°C (Zers.)

C27H34N4O5S (526.66)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 527

Beispiel 77

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 186-188°C (Zers.)

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (498.61)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 499

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S X HCl (535.07)

Ber.: C 56.11 H 5.83 N 10.47

Gef.: 56.33 5.97 10.44

Beispiel 78

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >120°C (Zers.)

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (474.59)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 475

Beispiel 79

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispielen 76 und 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 226°C (Zers.)

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (560.68)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 561

#### Beispiel 80

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-hydroxy-carbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 277°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (532.62)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> 533

#### Beispiel 81

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >275°C

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (460.56)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 461

Beispiel 82

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (546.65)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 547

Beispiel 83

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 276-278°C (Zers.)

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (518.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 519

Beispiel 84

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

a) 5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonsäurechlorid

Zu 3.3 ml (5.8 g, 50 mMol) Chlorsulfonsäure werden portionsweise bei Raumtemperatur unter Rühren 1 g (5.0 mMol) 4-Chlorphenoxyessigsäuremethylester gegeben. Danach wird 10 Minuten auf 70°C erhitzt. Anschließend gießt man auf Eis und extrahiert

mit Dichlormethan, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Ausbeute: 1.3 g (87 % der Theorie; öliges Produkt, das beim Reiben kristallisiert).

b) N-[5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-3-[3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid  
Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und 5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-benzolsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224-225°C

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid  
Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}ClN_4O_6S$  (583.07)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 585, 583$

### Beispiel 85

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{27}H_{25}ClN_4O_6S$  (569.04)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 571, 569$

Beispiel 86

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 244°C (Zers.)

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (529.45)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 533, 531, 529

Beispiel 87

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C (Zers.)

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (615.54)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 619, 617, 615

Beispiel 88

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >272°C

$C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5S$  (587.49)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 591, 589, 587$

Beispiel 89

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192°C (Zers.)

$C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_3S$  (544.47)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 548, 546, 544$

Beispiel 90

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_5S$  (630.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 634, 632, 630$

Beispiel 91

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >270°C

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (602.50)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 606, 604, 602

Beispiel 92

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat unter Sulfonamidspaltung.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (406.49)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 407

Beispiel 93

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C (Zers.)

$C_{21}H_{22}N_4O_3$  (378.44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 379$

Beispiel 94

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2,4,6-trimethylphenylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (2,4,6-trimethylphenylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 128°C (Zers.)

$C_{28}H_{30}N_4O_3S$  (502.64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 503$

Beispiel 95

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2,4,6-trimethylphenylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2,4,6-trimethylphenylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)

$C_{32}H_{36}N_4O_5S$  (588.73)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 589$

Beispiel 96

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-N- (2,4,6-trimethylphenylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2,4,6-trimethylphenylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >270°C

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (560.68)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 561

Beispiel 97

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (1-naphthylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (1-naphthylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (596.71)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 597

Beispiel 98

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-N- (1-naphthylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (1-naphthylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >275°C

$C_{31}H_{28}N_4O_5S$  (568.66)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 569$

Beispiel 99

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (2-pyridylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 233°C (Zers.)

$C_{28}H_{29}N_5O_5S$  (547.64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 548$

Beispiel 100

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (2-pyridylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232°C (Zers.)

$C_{26}H_{25}N_5O_5S$  (519.58)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 520$

Beispiel 101

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (5-isochinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (5-isochinolin-

ylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (597.70)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 598

### Beispiel 102

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl- N- (5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl- N- (5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232°C (Zers.)

C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (569.64)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 570

### Beispiel 103

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl- N- (4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl- N- (4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C (Zers.)

C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (603.72)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 604

Beispiel 104

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (575.67)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 576

Beispiel 105

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 191°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (511.61)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 512

Beispiel 106

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92°C (Zers.)

$C_{32}H_{31}N_5O_5S$  (597.70)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 598$

Beispiel 107

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132°C (Zers.)

$C_{30}H_{27}N_5O_5S$  (569.64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 570$

Beispiel 108

3-[3-[4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

---

Zu einer Lösung von 0.50 g (0.79 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 106) und 0.19 g (1.75 mMol) Natriumkarbonat in 10 ml THF und 10 ml Wasser werden bei Raumtemperatur unter starkem Rühren 0.07 ml (87 mg, 0.92 mMol) Chlorameisensäuremethylester getropft. Man führt 24 Stunden und filtriert vom Unlöslichen ab. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und über Kieselgel (Essigester) filtriert.

Ausbeute: 0.45 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)

$C_{34}H_{33}N_5O_7S$  (655.74)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 656$

Beispiel 109

3-[3-[4-(N-Benzylloxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

---

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 106) und Chlorameisensäurebenzyl-ester.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112°C (Zers.)

C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S (731.83)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 732

Beispiel 110

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylamino-carbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylamino-carbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 0.55 g (1.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin in 20 ml DMF werden 0.25 g (1.4 mMol) CDI gegeben und 30 Minuten bei 40°C gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung von 0.15 g (1.1 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid und 0.17 ml (0.12 g, 1.2 mMol) Triethylamin in 5 ml DMF zu und erhitzt 20 Stunden auf 60°C. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Eiswasser mit wenig 1N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0.45 g (71 % der Theorie; öliges Produkt).

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (654.75)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 655

### Beispiel 111

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215°C (Zers.)

C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (626.70)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 627

### Beispiel 112

3-[3-[4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S (698.76)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 699

Beispiel 113

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- [bis- (methoxycarbonylmethyl) -aminocarbonylmethyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroacetat

a) Bromessigsäure-N,N-bis-(methoxycarbonylmethyl)-amid

Zu einer Lösung von 2.0 g (10 mMol) Iminodiessigsäuredimethyl-ester-hydrochlorid und 2 ml (1.5 g, 15 mMol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 1 ml (1.9 g, 12 mMol) Bromessigsäurechlorid zugetropft. Man gießt auf Eiswasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1.4 g (50 % der Theorie; schwach gelbes Öl).

b) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- [bis- (methoxycarbonylmethyl) -aminocarbonylmethyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin

Hergestellt als öliges Produkt analog Beispiel 76a aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäure-N,N-bis-(methoxycarbonylmethyl)-amid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

c) 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- [bis- (methoxycarbonylmethyl) -aminocarbonylmethyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroacetat

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- [bis- (methoxycarbonylmethyl) -aminocarbonylmethyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212°C (Zers.)

C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S (712.79)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 713

#### Beispiel 114

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- [bis- (hydroxycarbonylmethyl) -aminocarbonylmethyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von N- [Bis- (methoxycarbonylmethyl) -aminocarbonylmethyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -3- [3- (4-amidinophenyl) -propionyl] -1-methyl-5-indolamin-hydroacetat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S (684.73)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 685

#### Beispiel 115

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-methoxycarbonylethyl-aminocarbonylmethyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 113 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (2-methoxycarbonylethyl-aminocarbonylmethyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C (Zers.)

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (654.75)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 655

Beispiel 116

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-hydroxycarbonylethyl-aminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-methoxycarbonylethyl-aminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{33}H_{32}N_6O_6S$  (640.72)

Beispiel 117

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 113 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

$C_{34}H_{34}N_6O_6S$  (654.75)

$R_f$ -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 655

Beispiel 118

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-

amino) - carbonylmethyl] - N - (8 - chinolinylsulfonyl) - 1 - methyl - 5 - indolamin - hydroiodid.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S (640.72)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 641

#### Beispiel 119

3 - [3 - (4 - Amidinophenyl) - propionyl] - N - (2 - ethoxycarbonylethyl) - N - (8 - chinolinylsulfonyl) - 1 - methyl - 5 - indolamin - hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 65 durch Umsetzung von 3 - [3 - (4 - Cyanophenyl) - propionyl] - N - (2 - ethoxycarbonylethyl) - N - (8 - chinolinylsulfonyl) - 1 - methyl - 5 - indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C (Zers.)

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (611.73)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 612

#### Beispiel 120

3 - [3 - (4 - Amidinophenyl) - propionyl] - N - (2 - hydroxycarbonylethyl) - N - (8 - chinolinylsulfonyl) - 1 - methyl - 5 - indolamin - hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3 - [3 - (4 - Amidinophenyl) - propionyl] - N - (2 - ethoxycarbonylethyl) - N - (8 - chinolinylsulfonyl) - 1 - methyl - 5 - indolamin.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 284°C

C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (583.67)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 584

Ausbeute: 68 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 144°C (Zers.)

f) 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 74 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 278°C (Zers.)

g) 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-4-aminodiphenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: >270°C (Zers.)  
C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (498.57)  
Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 499

Beispiel 124

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

a) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

14.0 g (63 mMol) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure (Beispiel 123b) werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 30 ml (22 g, 215 mMol) Triethylamin versetzt. Unter Stickstoff werden bei Raumtemperatur unter Röhren nacheinander 20.9 g (65 mMol) TBTU, 8.8 g (65 mMol) HOBT und 13.5 g (80 mMol) 4-Cyanobenzylamin-hydrochlorid zugegeben. Nach 2 Stunden Röhren wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen. Ausbeute: 15.5 g (74 % der Theorie),

$C_{18}H_{14}N_4O_3$  (334.3)

Schmelzpunkt: 264°C (DMF/Ethanol)

Ber.: C 64.67 H 4.22 N 16.76

Gef.: 64.48 4.45 16.72

b) 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 123e durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208°C

c) 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 123f aus 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid und Benzolsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{24}H_{20}N_4SO_3$  (444.52)

Schmelzpunkt: 178°C

Massenspektrum:  $M^+ = 444$

Ber.: C 64.85 H 4.55 N 12.60

Gef.: 64.72 4.66 12.67

d) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 123g durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 145°C (Zers.)

$C_{24}H_{23}N_5O_3S$  (461.55)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 462$

Beispiel 125

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyano-phenylmethylaminocarbonyl)-N-(2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190°C

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (530.44)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 534, 532, 530

Beispiel 126

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyano-phenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 290°C

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (512.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 513

Beispiel 127

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispielen 76 und 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanoischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 150°C

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (598.69)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 599

Beispiel 128

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Eine Lösung von 1.0 g (1.5 mMol) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid in 15 ml Methanol wird mit 7.5 ml 1N Natronlauge versetzt. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt danach mit Wasser. Die Reaktionslösung wird mit 1N Salzsäure auf pH 7 neutralisiert, mit Essigester versetzt und gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen.

Ausbeute: 0.85 g (96 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 250°C (Zers.)

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (570.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 571

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S x·H<sub>2</sub>O (588.65)

Ber.: C 59.17 H 4.79 N 14.28

Gef.: 59.26 4.90 14.33

Beispiel 129

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyano-phenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (512.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 513

Beispiel 130

3- (4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 127 durch Umsetzung von 3- (4-Cyano-phenylmethylaminocarbonyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 190°C

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (598.69)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 599

Beispiel 131

3- (4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

---

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3- (4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 255°C

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (570.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 571

Beispiel 132

3- [2-Methyl-3- (4-amidinophenyl) -propionyl] -N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

a) 2-Methyl-3- (4-cyanophenyl) -propionsäure

Zu einer Lösung von 9.5 g (40 mMol) 2-Phosphonopropionsäure-triethylester in 50 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur portionsweise 2.3 g (48 mMol) Natriumhydrid gegeben. Man lässt 30

Minuten röhren und tropft anschließend bei 15-18°C ein Lösung von 5.24 g (40 mMol) 4-Cyanobenzaldehyd zu. Nach 60 Minuten Röhren bei Raumtemperatur wird Eiswasser zugesetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Toluol/Essigester = 16:4:1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in 60 ml Ethanol gelöst, mit 1.5 g Palladium/Kohle (5%ig) versetzt und 10 Minuten in einer Wasserstoffatmosphäre bei 3.4 bar hydriert. Der nach Entfernen des Katalysators und Eindampfen erhaltene Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Das so erhaltene Produkt wird in 50 ml Methanol gelöst und mit 6 g Natriumhydroxid, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man röhrt 60 Minuten bei Raumtemperatur, säuert anschließend mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand mit Petrolether verrieben.

Ausbeute: 3.6 g (49 % der Theorie),

C11H11NO2 (189.2)

Schmelzpunkt: 95°C

Ber.: C 69.83 H 5.85 N 7.39

Gef.: 69.59 5.96 7.20

b) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäurechlorid

1.9 g (10 mMol) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäure werden in 15 ml Thionylchlorid über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Petrolether verrieben. Das nach Abdampfen des Lösungsmittel erhaltene Öl wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.1 g (99 % der Theorie; gelbes Öl),

C11H10ClNO (207.7)

Ber.: C 63.61 H 4.85 N 6.74

Gef.: 63.33 4.96 6.51

c) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäurechlorid und anschließende katalytische Hydrierung.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C (Zers.)

d) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (508.6)

Ber.: C 68.48 H 4.75 N 11.01

Gef.: 68.70 4.95 11.05

e) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 76a aus N-(8-Chinolinylsulfonyl)-3-[2-methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäure-N-methoxycarbonylmethyl-amid.

Ausbeute: 97 % der Theorie (schaumiges Produkt).

f) 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 90°C (Zers.)

$C_{34}H_{34}N_6O_6S$  (654.75)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 655$

Beispiel 133

3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 220°C (Zers.)

$C_{33}H_{32}N_6O_6S$  (640.72)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 641$

Beispiel 134

3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

---

a) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 49b durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit (4-Cyanophenoxy)-essigsäurechlorid.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250°C

b) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-nitroindol.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183°C (Zers.)

$C_{28}H_{26}N_4O_4$  (482.54)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

Beispiel 149

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridyl) -amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 24 % Theorie (schaumiges Produkt),

$C_{29}H_{29}N_5O_4$  (511.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 512$

Beispiel 150

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N- (2-pyridyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridyl) -amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 75 % der Theorie (schaumiges Produkt),

$C_{27}H_{25}N_5O_4$  (483.53)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

Beispiel 151

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N- (2-pyridyl) -amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N- (2-pyridyl) -amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 76 °C (Zers.)

C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (568.64)

Beispiel 152

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 85 °C (Zers.)

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (525.61)

Beispiel 153

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (497.56)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 498

Beispiel 154

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 108°C (Zers.)

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (561.65)

Beispiel 155

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinyl) -amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (533.59)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 534

Beispiel 156

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

---

a) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäurechlorid

Unter Eiskühlung werden zu 54.3 ml konzentrierter Schwefelsäure 35 ml konzentrierter Salpetersäure gegeben. Anschließend werden unter Rühren 50 g (0.26 Mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben, so daß die Reaktionstemperatur 40°C nicht überschreitet. Es wird 6 Stunden bei 40°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 500 g Eis gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 41 g (67 % der Theorie; gelbes Öl).

b) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Zu einer Lösung von 1.4 g (13 mMol) N-Methylanilin in 6 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur

3.2 g (13 mMol) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäurechlorid getropft. Nach 35 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 1N

Salzsäure gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum und Verreiben des Rückstand mit Ether erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 3 g (75 % der Theorie)

c) Indol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Eine Lösung von 2.7 g (8.8 mMol) 4-Methyl-3-nitro-benzolsulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid und 3.4 ml (26 mMol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 10 ml DMF wird 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml THF aufgenommen. Man hydriert bei Raumtemperatur über 0.6 g Palladium/Kohle (10%ig) für 1 Stunde bei einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 120 ml Essigester aufgenommen. Man wäscht mit verdünnter Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung und entfernt das Lösungsmittel.

Ausbeute: 2.1 g (83 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 9:1)

d) 1-Methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus Indol-6-carbonsäure, Kalium-tert.butylat und Methyliodid in DMSO.

Ausbeute: 65 % der Theorie.

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.

Ausbeute: 68 % der Theorie.

f) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194°C (Zers.)

Beispiel 157

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-bu-  
tyryl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-Nitroindol durch Alkylierung mit Methyliodid, Friedel-Crafts-Acylierung mit 3-(4-Cyano-phenyl)-propionylchlorid, katalytische Hydrierung, Alkylierung mit Iodessigsäureethylester und Acylierung mit Buttersäurechlorid.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (476.58)

b) 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 g durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyano-phenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 77°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Beispiel 158

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.06 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 449

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (448.53)

Beispiel 159

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Schmelzpunkt: 95°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (490.61)

Beispiel 160

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Schmelzpunkt: 161°C

C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (462.55)

Beispiel 161

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Schmelzpunkt: 80°C

$C_{29}H_{36}N_4O_4$  (504.64)

Beispiel 162

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

$C_{27}H_{32}N_4O_4$  (476.58)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 477

Beispiel 163

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 127°C

$C_{30}H_{36}N_4O_4$  (516.65)

Beispiel 164

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

$C_{28}H_{32}N_4O_4$  (488.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 489$

Beispiel 165

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylicarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylicarbonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$C_{31}H_{38}N_4O_4$  (530.67)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 531$

Beispiel 166

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N-cyclohexylmethylicarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylicarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 126°C

$C_{29}H_{34}N_4O_4$  (502.62)

Beispiel 167

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138°C (Zers.)

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (510.60)

Beispiel 168

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (482.54)

Beispiel 169

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- [(2-methoxycarbonyl) -phenylcarbonyl] -1-methyl-6-indolamin-  
hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- [(2-methoxycarbonyl) -phenylcarbonyl] -1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Schmelzpunkt: 96°C  
C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (568.64)

Beispiel 170

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- [(2-hydroxycarbonyl) -phenylcarbonyl] -1-methyl-6-indolamin-  
hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- [(2-methoxycarbonyl) -phenylcarbonyl] -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (526.55)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 527

Beispiel 171

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (2-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 18 % der Theorie (zerfließlicher Feststoff),

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (511.59)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Beispiel 172

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (2-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 128°C

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (483.53)

Beispiel 173

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 69°C

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (511.59)

Beispiel 174

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138°C (Zers.)

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (483.53)

Beispiel 175

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-  
N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

$C_{33}H_{31}N_5O_4$  (561.65)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 562

Beispiel 176

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-hydroxycarbonylmethyl-  
N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{31}H_{27}N_5O_4$  (533.59)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 534

Beispiel 177

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -  
N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

$C_{30}H_{31}N_5O_4$  (525.61)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 526

Beispiel 178

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -  
N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{28}H_{27}N_5O_4$  (497.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 179

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-butylsulfonyl-1-methyl-  
6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-butylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

$C_{23}H_{28}N_4O_3S$  (440.57)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 441$

Beispiel 180

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl-1-methyl-  
6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_4O_3S$  (460.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 461$

Beispiel 181

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192-194°C (Zers.)

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (529.45)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 533, 531, 529

Beispiel 182

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 230°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (511.61)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 512

Beispiel 183

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (511.61)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 512

Beispiel 184

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-6-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 125°C (Zers.)

C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (597.70)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 598

Beispiel 185

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 210°C (Zers.)

C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (569.64)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 570

Beispiel 186

3- {3- [4- (N-Methoxycarbonyl) -amidinophenyl] -propionyl} -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäuremethyl-ester.

Ausbeute: 78 % der Theorie

Schmelzpunkt: ab 90°C (Zers.)

C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S (655.74)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 656

Beispiel 187

3-[3-[4-(N-Benzylloxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

---

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäurebenzyl-ester.

Ausbeute: 69 % der Theorie

Schmelzpunkt: ab 96°C (Zers.)

C<sub>40</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S (731.83)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 732

Beispiel 188

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 17:3)

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (611.73)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 612

Beispiel 189

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 180°C

C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (583.67)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 584

Beispiel 190

3- (4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäuremethylester

Einer Lösung von 51.0 g (0.25 Mol) eines Gemisch aus 5- und 6-Nitro-1-methyl-3-indolaldehyd und 8.1 g (25 mMol) Tetrabutylammoniumbromid in 1 l Pyridin werden bei Raumtemperatur portionsweise 51 g (0.33 Mol) Kaliumpermanganat zugesetzt. Nach einer Stunde Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester und Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Isopropanol und Essigester gewaschen. Dieses Rohprodukt (26 g) wird in 350 ml Methanol suspendiert und bei -30°C mit 17.5 ml (0.24 Mol) Thionylchlorid versetzt. Man röhrt 2 Stunden bei -30°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden 10 ml konzentrierter Schwefelsäure zugegeben, und es wird 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird Eiswasser zugesetzt, mit Dichlormethan/Methanol (10:1) extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan-/Essigester = 3:2) chromatographiert.

Ausbeute: 3.6 g (13 % der Theorie),

$C_{11}H_{16}N_2O_4$  (234.2)

Schmelzpunkt: 207°C

Ber.: C 56.41 H 4.30 N 11.96

Gef.: 56.22 4.35 11.94

b) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure

3.60 g (15.3 mMol) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäuremethylester werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 20 ml 4N Natronlauge bei 80°C eine Stunde gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 40 ml 4N Salzsäure zugesetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, Isopropanol und Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.3 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 291°C (Zers.)

c) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 124a aus 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure, 4-Cyanobenzylamin, TBTU und HOBr.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

$C_{18}H_{14}N_4O_3$  (334.3)

Schmelzpunkt: 262°C

Ber.: C 64.67 H 4.22 N 16.76

Gef.: C 64.43 H 4.43 N 16.80

d) 6-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 124b durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

$C_{18}H_{16}N_4O$  (304.4)

Schmelzpunkt: 206°C

Ber.: C 71.04 H 5.30 N 18.41

Gef.: 70.55 5.46 18.00

e) 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 124c aus 6-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid und Chinolin-8-sulfosäurechlorid.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 272°C

f) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 124d durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215°C (Zers.)

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (512.60)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 513

Beispiel 191

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 130 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (598.69)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 599

Beispiel 192

3- (4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

---

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3- (4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl) -N- (8-chinolinylsulfonyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S (570.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 571

Beispiel 193

3- (4-Amidinophenylacetyl) -5-brom-1-methylindol-hydrochlorid

---

a) 5-Brom-1-methylindol

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Bromindol und Methyliodid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

b) 3- (4-Cyanophenylacetyl) -5-brom-1-methylindol

Hergestellt analog Beispiel 136 durch Friedel-Crafts-Acylierung von 5-Brom-1-methylindol mit 4-Cyanophenylsäurechlorid.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-191°C

c) 3- (4-Amidinophenylacetyl) -5-brom-1-methylindol-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3- (4-Cyanophenylacetyl) -5-brom-1-methylindol mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 246°C (Zers.)

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O (370.25)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 372, 370

Beispiel 194

3- (4-Amidinophenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (2-pyridyl-carbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 6-Nitroindol-3-carbonsäuremethylester

Zu einer Suspension von 100 g (0.57 Mol) Indol-3-carbonsäuremethylester in 500 ml Eisessig werden bei 15°C zügig 500 ml konzentrierter Salpetersäure zugetropft. Man röhrt 6 Stunden bei 4°C und läßt die Reaktionsmischung anschließend bei 8°C stehen. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt und mit 50%iger Essigsäure, Ethanol und Ether gewaschen.

Ausbeute: 55.5 g (44 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 265°C

b) 6-Nitroindol-3-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 190b durch Verseifung von 6-Nitroindol-3-carbonsäuremethylester.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 273°C

c) 6-Nitroindol

49.7 g (241 mMol) 6-Nitroindol-3-carbonsäure und 250 ml Chinolin werden 2.5 Stunden auf 143°C erhitzt, anschließend 0.5 Stunden auf 172°C. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Eindampfen und Trocknen erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 37.0 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140-144°C

d) 1-Methyl-6-nitroindol

Zu einer Lösung von 37.0 g (228 mMol) 6-Nitroindol und 77.5 g (228 mMol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 250 ml Dichlormethan werden bei 15°C 117 ml 50%ige Natronlauge und 21.5 ml (342 mMol) Methyliodid gegeben. Man röhrt eine Stunde kräftig bei Raumtemperatur und wäscht die Reaktionslösung anschließend

mit Wasser. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 2:1) chromatographiert. Ausbeute: 37.9 g (94 % der Theorie), Schmelzpunkt: 80-82°C

e) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 136a durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-6-nitroindol mit 4-Cyanophenylsäurechlorid.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235°C

f) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 136b durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-nitroindol.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-190°C

g) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 136c durch Alkylierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-indolamin mit Iodessigsäureethyl-ester.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140-145°C.

h) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl-carbonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 136d aus 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin und Pyridin-2-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148-150°C

i) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 136e durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C

$C_{28}H_{27}N_5O_4$  (497.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 195

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 242°C

$C_{26}H_{23}N_5O_4$  (469.50)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 470$

Beispiel 196

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 120°C

$C_{28}H_{27}N_5O_4$  (497.56)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 197

3- (4-Amidinophenylacetyl) -N-hydroxycarbonylmethyl-N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin

---

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3- (4-Amidinophenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238°C

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (469.50)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 470

Beispiel 198

3- (4-Amidinophenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (1-methyl-3-pyridiniocarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-iodid-hydrochlorid

---

a) 3- (4-Cyanophenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (1-methyl-3-pyridiniocarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-iodid

Eine Lösung von 960 mg (2.0 mMol) 3- (4-Cyanophenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (3-pyridylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin, in 20 ml Acetonitril werden mit 0.38 ml (6.0 mMol) Methyliodid versetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 60°C, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und verreibt den Rückstand mit Ether.

Ausbeute: 1.2 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 215°C

---

b) 3- (4-Amidinophenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (1-methyl-3-pyridiniocarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-iodid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3- (4-Cyano-phenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (1-methyl-3-pyridinio-carbonyl) -1-methyl-6-indolamin-iodid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180°C

$C_{29}H_{30}N_5O_4$  (512.27)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 512$

Beispiel 199

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispielen 75 und 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C

$C_{27}H_{23}N_5O_3S$  (497.58)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 200

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 75 und 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C (Zers.)

$C_{31}H_{29}N_5O_5S$  (583.67)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 584$

Beispiel 201

3- [2- (4-Amidinophenyl) -3-ethoxycarbonyl-propionyl] -N-ethoxy- carbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin- hydrochlorid

---

a) 3- [2- (4-Cyanophenyl) -3-ethoxycarbonyl-propionyl] -N-ethoxy- carbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin

Eine Lösung von 1.27 g (2.64 mMol) 3- (4-Cyanophenylacetyl) - N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin in 50 ml Aceton wird mit 1.37 g (9.89 mMol) Kaliumcarbonat und 0.44 ml (3.96 mMol) Bromessigsäureethylester versetzt. Man röhrt 24 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert anschließend vom Unlöslichen ab und engt den Rückstand bis zur Trockene ein, welcher anschließend an Kieselgel (Essigester/Petrolether = 2:1) chromatographiert wird.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-230°C

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 652$

---

b) 3- [2- (4-Amidinophenyl) -3-ethoxycarbonyl-propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3- [2- (4-Cyanophenyl) -3-ethoxycarbonyl-propionyl] -N-ethoxycarbonylmethyl- N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185°C (Zers.)

$C_{35}H_{35}N_5O_7S$  (669.76)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 670$

Beispiel 202

3- (4-Amidinophenylacetyl) -N-hydroxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3- (4-Amidinophenylacetyl) -N-ethoxycarbonylmethyl-N- (8-chinolinylcarbonyl) -1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235°C

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (555.62)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 556

Beispiel 203

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-ethyl-5-indolamin-dihydrochlorid

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-ethyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (525.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 526

Beispiel 204

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-propyl-5-indolamin

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N- (8-chinolinylsulfonyl) -1-propyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

$C_{30}H_{29}N_5O_3S$  (539.66)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 540$

Beispiel 205

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl-1-ethoxy- carbonylmethyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl-1-ethoxy- carbonylmethyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-215°C

$C_{28}H_{28}N_4O_5S$  (532.62)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 533$

Beispiel 206

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl-1-hydroxy- carbonylmethyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl-1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: >260°C

$C_{26}H_{24}N_4O_5S$  (504.57)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 505$

Beispiel 207

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl -N- (2-dimethylaminoethyl) -1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3- [3- (4-Cyanophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl -N- (2-dimethylaminoethyl) -1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210°C (Zers.)

C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (603.75)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 604

Beispiel 208

3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl -N- (2-dimethylaminoethyl) -1-hydroxycarbonylmethyl-5-indolamin-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3- [3- (4-Amidinophenyl) -propionyl] -N-phenylsulfonyl -N- (2-dimethylaminoethyl) -1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 268°C (Zers.)

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (575.69)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 576

Beispiel 209

1- [3- (4-Amidinophenyl) -propyl] -N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

---

a) 4-(3-Hydroxypropyl)-benzonitril

Zu einer Lösung von 52.5 g (0.30 mol) 3- (4-Cyanophenyl) -propiansäure (Beispiel 1b) und 42 ml (0.30 Mol) Triethylamin in 600 ml THF werden bei -20°C unter Stickstoff 28.6 ml (0.30 Mol)

Chlorameisensäureethylester gegeben. Nach 1.5 Stunden Rühren bei -20°C wird vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat bei 0°C zu einer Lösung von 34 g (0.90 Mol) Natriumborhydrid in 600 ml Wasser/Methanol (3:1) getropft. Man röhrt noch 1 Stunde bei Raumtemperatur, verdünnt anschließend mit Wasser und säuert mit Eisessig an. Nach Extraktion mit Essigester und Einengen erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 42.2 g (88 % der Theorie; Öl).

b) 4-(3-Iodpropyl)-benzonitril

Zu einer Lösung von 42.2 ml (0.26 ml) CDI und 42 ml (0.26 ml) 4-(3-Hydroxypropyl)-benzonitril werden bei Raumtemperatur 81 ml (1.3 ml) Methyliodid gegeben. Man röhrt eine Stunde bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend 1.5 Stunden zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen setzt man 200 ml Wasser und 400 ml Ether zu. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 2N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 10%iger Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 2:1) erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 51.3 ml (73 % der Theorie; öliges Produkt),

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>IN (271.09)

Ber.: C 44.43 H 3.76 N 5.17

Gef.: 44.44 3.79 5.20

c) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 1.6 ml (10 mMol) 5-Nitroindol in 20 ml DMSO werden über einen Zeitraum von einer Stunde portionsweise bei Raumtemperatur 0.48 ml (10 mMol) Natriumhydrid (55%ig in Paraffin) gegeben. Anschließend werden 2.7 ml (10 mMol) 4-(3-Iodpropyl)-benzonitril zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur geröhrt. Man gießt die Reaktionslösung auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Verreiben mit Petrolether/Ether (5:1) erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 0.9 ml (30 % der Theorie).

d) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-nitroindol.

Ausbeute: 99 % der Theorie.

e) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-indolamin und Benzolsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 55 % der Theorie.

f) 1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75b durch Umsetzung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 117°C (Zers.)

$C_{24}H_{24}N_4O_2S$  (432.55)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 433$

Beispiel 2101-[(4-Amidinophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodida) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Nitroindol, Bromessigsäure-ethylester und Kalium-tert.butylat.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Cyclohexan = 4:1)

b) 1-(Hydroxycarbonylmethyl)-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-5-nitroindol.

Ausbeute: 85 % der Theorie.

c) 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 9.3 ml (42.2 mMol) 1-(Hydroxycarbonylmethyl)-5-nitroindol in 100 ml THF und 20 ml DMF werden 8.2 ml (50.2 mMol) CDI gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5.9 ml (50.2 mMol) 4-Aminobenzonitril zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Dichlormethan auf und wäscht mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 4.8 ml (35 % der Theorie).

d) 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-nitroindol.

Ausbeute: 96 % der Theorie.

e) 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 50 % der Theorie.

f) 1-[(4-Amidinophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{26}H_{22}N_6O_3S$  (498.57)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 499$

Beispiel 211

1-[(4-Amidinophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

a) 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 209c aus 2,3-Dimethyl-5-nitroindol, Natriumhydrid und 4-Cyanobenzylbromid in DMF.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$C_{18}H_{15}N_3O_2$  (305.34)

Schmelzpunkt: 204-206°C

Ber.: C 70.81 H 4.95 N 13.76

Gef.: 70.54 4.92 13.72

b) 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209d durch katalytische Hydrierung von 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol.

Ausbeute: 99 % der Theorie.

c) 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209e aus 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin und Benzolsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 81 % der Theorie.

d) 1-[(4-Amidinophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 209f durch Umsetzung von 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200-210°C (Zers.)

$C_{24}H_{24}N_4O_2S \times HCl \times H_2O$  (487.03)

Ber.: C 59.19 H 5.59 N 11.50 S 6.58

Gef.: 59.51 5.55 11.33 6.35

Beispiel 212

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog den Beispielen 209 und 21 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 118°C (Zers.)

$C_{26}H_{28}N_4O_2S$  (460.60)

Beispiel 213

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 108°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}N_5O_2S$  (511.65)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 512$

Beispiel 214

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-methoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-methoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

$C_{32}H_{33}N_5O_4S$  (583.72)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 584$

Beispiel 215

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

a) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 4.4 ml (23 mMol) 2,3-Dimethylindol und 80 mg (0.23 mMol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat in 280 ml Dichlormethan gibt man bei Raumtemperatur 2.15 ml (54 mMol) gepulvertes Natriumhydroxid und 6.5 ml (34 mMol) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid und röhrt anschließend 1.5 Stunden. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 4.4 ml (55 % der Theorie).

b) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209d durch katalytische Hydrierung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol. Ausbeute: 80 % der Theorie.

c) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209e aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 60 % der Theorie.

d) 1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C

C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (525.63)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 526

Beispiel 216

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

---

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (611.73)

Beispiel 217

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 218

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
-----------	---------

Mannitol 100,0 mg  
Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 219

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkirbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 220

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

## Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 221

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

## Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

**Beispiel 222****Kapseln mit 350 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

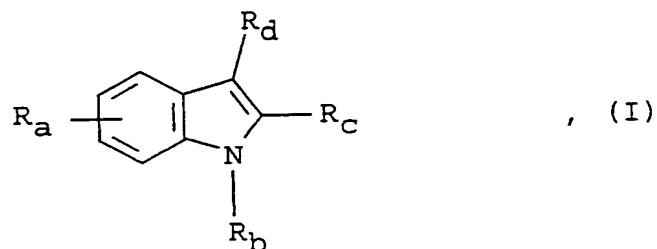
**Beispiel 223****Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff****1 Zäpfchen enthält:**

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg

Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Patentansprüche

## 1. Substituierte Indole der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-,  $R_3R_4N-CO-$ ,  $R_3R_4N-SO_2-$  oder  $R_4R_5N$ -Gruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, in denen

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

eine  $n-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder Carboxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C<sub>1-3</sub>-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Di-(carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder Di-(carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei die bei der Definition der Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> vorstehend erwähnten Carboxygruppen jeweils durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein können, oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-gruppe,

R<sub>5</sub> eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R<sub>6</sub>CO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe, in der jeweils R<sub>6</sub> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R<sub>3</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,

einer der Reste R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine R<sub>2</sub>-A-Gruppe, in der

A eine n-C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine

Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine  $-CONH-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-CH_2CH_2CONH-$ ,  $-CONHCH_2-$ ,  $-CONHCH_2CH_2-$ ,  $-COCH_2O-$  oder  $-COCH_2CH_2O-$ -Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der  $-COCH_2O-$  und  $-COCH_2CH_2O-$ -Gruppe jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist, und

$R_2$  eine durch die  $R_1NH-C(=NH)-$ -Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,

und  $R_C$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_a$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-,  $R_3R_4N-CO-$ ,  $R_3R_4N-SO_2-$  oder  $R_4R_5N$ -Gruppe, in denen

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

eine  $n-C_{2-3}$ -Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkoxy-,  $C_{1-3}$ -Alk-

oxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei  $\alpha$ -ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein  $C_{1-3}$ -Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino-, Di-(carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

$R_3$  und  $R_4$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-gruppe,

$R_5$  eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-,  $R_6CO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe, in der jeweils  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

$R_4$  und  $R_5$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,

einer der Reste  $R_B$  oder  $R_D$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, und

der andere der Reste  $R_B$  oder  $R_D$  eine  $R_2$ -A-Gruppe, in der

A eine  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n-C_{1-3}$ -Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine  $-CONH-$ ,  $-CH_2CONH-$ ,  $-CH_2CH_2CONH-$ ,  $-CONHCH_2-$ ,  $-CONHCH_2CH_2-$ ,  $-COCH_2O-$  oder  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der  $-COCH_2O$ - und  $-COCH_2CH_2O$ -Gruppe jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist, und

$R_2$  eine durch die  $R_1NH-C(=NH)-$ Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,

und  $R_C$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_A$  in 5- oder 6-Stellung eine  $R_3R_4N-CO-$ ,  $R_3R_4N-SO_2-$  oder  $R_4R_5N$ -Gruppe, in denen

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkoxy-,  $C_{1-3}$ -Al-

koxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C<sub>1-3</sub>-Alkylbromid oder -jodid quarternisiert ist,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino-gruppe,

R<sub>5</sub> eine R<sub>6</sub>CO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe, in der jeweils R<sub>6</sub> mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R<sub>3</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

einer der Reste R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, und

der andere der Reste R<sub>b</sub> oder R<sub>d</sub> eine R<sub>2</sub>-A-Gruppe, in der

A eine n-C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH<sub>2</sub>CONH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH-, -CONHCH<sub>2</sub>-, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -COCH<sub>2</sub>O- oder -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH<sub>2</sub>O- und -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Gruppe jeweils mit dem Rest R<sub>2</sub> verknüpft ist, und

R<sub>2</sub> eine durch die R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine in-vivo abspaltbare Gruppe bedeutet, darstellen,

und R<sub>C</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere,

deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R<sub>a</sub> in 5-Stellung eine R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N-CO-, R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N-SO<sub>2</sub>- oder R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-Gruppe, in denen

R<sub>3</sub> eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

R<sub>4</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

$R_5$  eine  $R_6CO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe, in der jeweils  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

$R_b$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R_d$  eine  $R_2$ -A-Gruppe, in der

A eine  $-COCH_2$ - oder  $-COCH_2CH_2$ -Gruppe und

$R_2$  eine durch die  $R_1NH-C(=NH)$ -Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe bedeutet, darstellen,

und  $R_C$  ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere,

deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in denen  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_1NH-C(=NH)$ -phenylgruppe enthält.

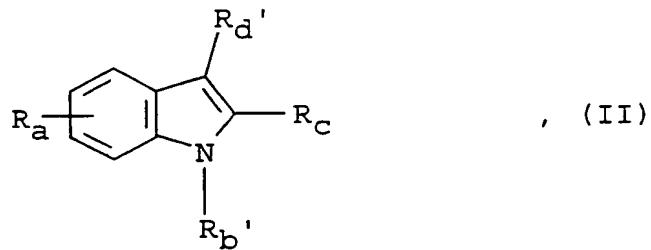
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_1NH-C(=NH)$ -phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_1NH-C(=NH)$ -phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernder Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung, einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen XII und einer fibrinogenrezeptor-antagonistischen Wirkung.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $R_1NH-C(=NH)-$ -phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine durch die  $NH_2-C(=NH)-$ -Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

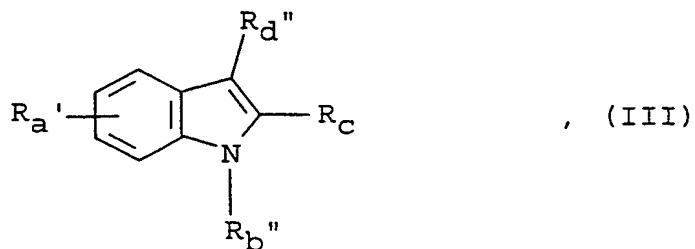
$R_a$  und  $R_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind einer der Reste  $R_b'$  oder  $R_d'$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste  $R_b'$  oder  $R_d'$  eine  $R_2'-A$ -Gruppe, in der A wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist und  $R_2'$  eine durch eine  $Z_1-C(=NH)-$ -Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, in welcher

$Z_1$  eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt,

mit Ammoniak oder dessen Salzen umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine Carboxy-

gruppe und/oder  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $NH_2-C(=NH)-$ Gruppe enthalten, eine Verbindung der allgemeinen Formel

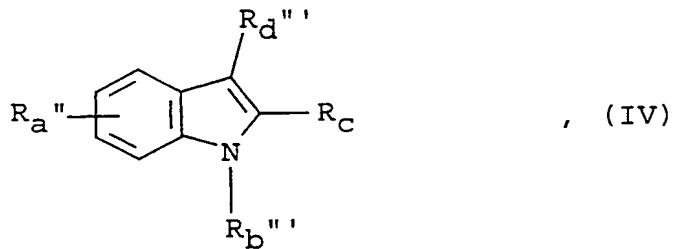


in der

$R_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist,  $R_a'$ ,  $R_b''$  und  $R_d''$  die für  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydroenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und/oder  $R_b$  oder  $R_d$  eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine  $NH_2-C(=NH)-$ Gruppe überführbare Gruppe enthält,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine Carboxygruppe und/oder  $R_b$  oder  $R_d$  eine  $NH_2-C(=NH)-$ Gruppe enthalten, übergeführt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist,  $R_a''$ ,  $R_b'''$  und  $R_d'''$  die für  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens einer der Reste  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  eine Carboxygruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

$R_{10}$  der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der  $R_7-CO-O-(R_8CR_9)-$  Gruppe für ein Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

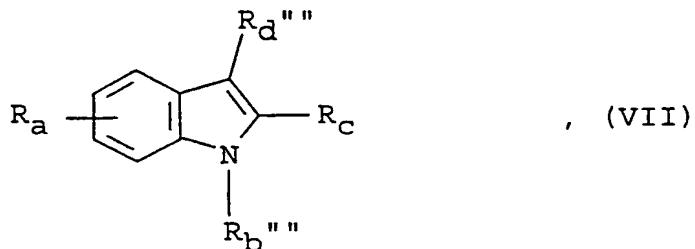
oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{11}$  der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste für eine Carboxylgruppe und  $Z_2$  eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  und  $R_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

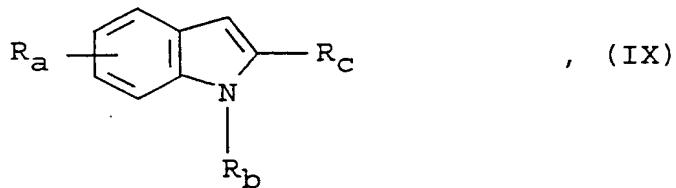
$R_b'''$  und  $R_d'''$  die für  $R_b$  und  $R_d$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß  $R_2$  eine durch eine  $\text{NH}_2\text{-C(=NH)}$ -Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

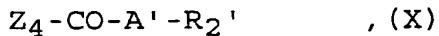
$R_{12}$  einen der bei der Definition des Restes  $R_2$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten in vivo abspaltbaren Reste darstellt und  $Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_2\text{-A-Gruppe}$  in 3-Stellung steht,  $R_2$  eine Cyanophenylgruppe und A eine  $n\text{-C}_{1-3}\text{-Alkylengruppe}$ , in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n\text{-C}_{1-3}\text{-Alkylengruppe}$  durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine  $-\text{COCH}_2\text{O-}$  oder  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O-Gruppe}$  darstellen, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_c$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

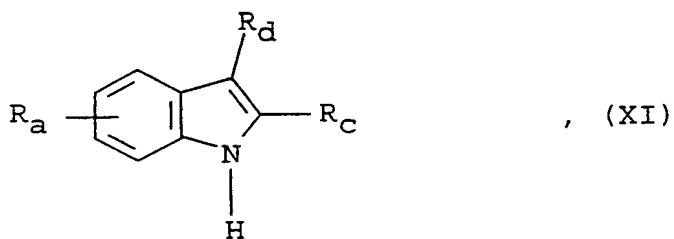


in der

$R_2'$  eine Cyanophenylgruppe, A' eine  $n\text{-C}_{2-3}\text{-Alkylengruppe}$ , eine  $-\text{CH}_2\text{O-}$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-Gruppe}$ , wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest  $R_2'$  verknüpft ist, und

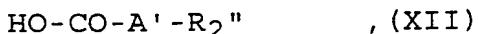
$Z_4$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_2$ -A-Gruppe in 1-Stellung steht und A eine  $n\text{-}C_{1\text{-}3}$ -Alkylengruppe, in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der  $n\text{-}C_{1\text{-}3}$ -Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine  $-\text{COCH}_2\text{O}$ - oder  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest  $R_2$  verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

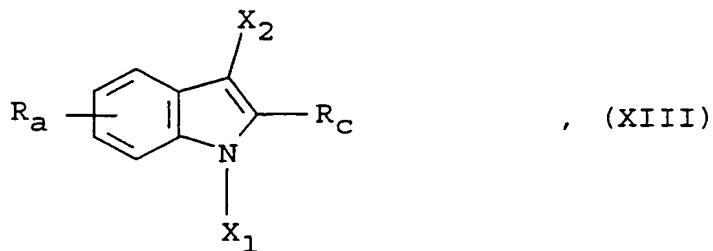
$R_a$ ,  $R_c$  und  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_2''$  die für  $R_2$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß  $R_1$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist oder einen Schutzrest für eine Amidinogruppe darstellt und  $A'$  eine  $n\text{-}C_{2\text{-}3}$ -Alkylengruppe, eine  $-\text{CH}_2\text{O}$ - oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest  $R_2'$  verknüpft ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwandelter Schutzrest abgespalten wird oder

g. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_2$ -A-Gruppe in 1- oder 3-Stellung steht,  $R_2$  eine Cyanophenylgruppe und A eine  $-\text{CONH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH-}$ ,  $-\text{CONHCH}_2-$  oder  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

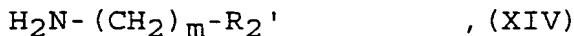


in der

$R_a$  und  $R_C$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, einer der Reste  $X_1$  oder  $X_2$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste  $X_1$  oder  $X_2$  eine  $HOOC-(CH_2)_n-$ -Gruppe, in der

$n$  die Zahl 0, 1 oder 2 darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

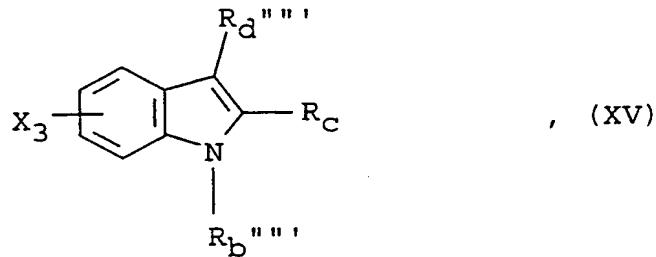


in der

$R_2'$  eine Cyanophenylgruppe und

$m$  die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

h. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy carbonyl-,  $R_3R_4N-CO-$ ,  $R_3R_4N-SO_2-$  oder  $R_4R_5N$ -Gruppe und  $R_2$  eine Cyanophenylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

$R_C$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist, einer der Reste  $R_b'''$  oder  $R_d'''$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste  $R_b'''$  oder  $R_d'''$  eine  $R_2'-A$ -Gruppe, in der

$A$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist und  $R_2'$  eine Cyanophenylgruppe darstellt,

$X_3$  eine HO-CO- oder HO-SO<sub>2</sub>-Gruppe,  $X_4$  ein Wasserstoffatom und  $Y$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_3R_4N$ -Gruppe oder

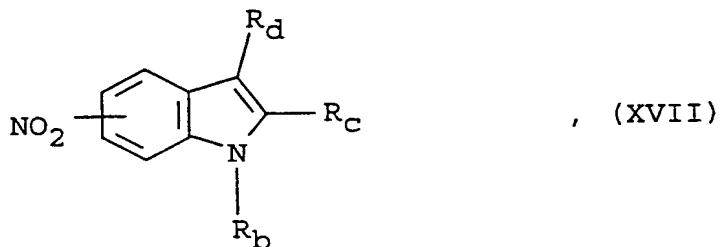
$X_3$  eine  $R_4NH$ -Gruppe,  $X_4$  eine Phenylamino-, Naphthylamino- oder  $R_6$ -Gruppe, wobei  $R_3$  und  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und  $R_6$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für  $R_3$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen besitzt, und

$Y$  eine HO-CO- oder HO-SO<sub>2</sub>-Gruppe, wobei die Hydroxygruppe der HO-CO- oder HO-SO<sub>2</sub>-Gruppe zusammen mit dem Wasserstoffatom einer Aminogruppe des Restes  $X_4$  auch eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbindung darstellen kann, bedeuten oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und

erforderlichenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine reaktionsfähige Carboxylfunktion enthält, mit einem entsprechenden Aminosäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt

oder erforderlichenfalls eine so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein reaktionsfähiges Sulfonamidwasserstoffatom enthält, mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

i. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_a$  eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_b$  bis  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, reduziert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die einen Pyridinylstickstoffatom enthält, mittels Alkylierung am Pyridinstickstoffatom quarternisiert wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein aromatisch gebundenes Halogenatom enthält, mittels Dehalogenierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07661

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 C07D209/12 A61K31/40 C07D401/12 C07D413/12 C07D403/12  
 C07D405/12 C07D417/12 C07D209/42 C07D209/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 30971 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 28 August 1997 page 111, 113; claims ---	1, 6, 7
A	WO 97 21437 A (BERLEX LABORATORIES, INC.) 19 June 1997 see page 2 - page 4 ---	1, 6, 7
P, X	WO 98 01428 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 15 January 1998 see claims page 76, 90: example 209 and 210 ---	1, 6, 7
A		1, 6, 7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 1999

Date of mailing of the international search report

03/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9730971 A	28-08-1997	AU	2056197 A		10-09-1997
		CA	2244851 A		28-08-1997
		EP	0892780 A		27-01-1999
WO 9721437 A	19-06-1997	US	5849759 A		15-12-1998
		AU	700894 B		14-01-1999
		AU	1395697 A		03-07-1997
		CZ	9801776 A		16-09-1998
		EP	0865281 A		23-09-1998
		NO	982606 A		10-08-1998
		PL	327169 A		23-11-1998
WO 9801428 A	15-01-1998	AU	3645697 A		02-02-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07661

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/12 A61K31/40 C07D401/12 C07D413/12 C07D403/12  
C07D405/12 C07D417/12 C07D209/42 C07D209/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 30971 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 28. August 1997 * Seite 111,113; Ansprüche *	1,6,7
A	WO 97 21437 A (BERLEX LABORATORIES, INC.) 19. Juni 1997 siehe Seite 2 - Seite 4	1,6,7
P,X	WO 98 01428 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 15. Januar 1998 siehe Ansprüche	1,6,7
A	* Seite 76, 90: Beispiele 209 und 210 *	1,6,7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. April 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/05/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07661

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
WO 9730971 A	28-08-1997	AU	2056197 A		10-09-1997
		CA	2244851 A		28-08-1997
		EP	0892780 A		27-01-1999
WO 9721437 A	19-06-1997	US	5849759 A		15-12-1998
		AU	700894 B		14-01-1999
		AU	1395697 A		03-07-1997
		CZ	9801776 A		16-09-1998
		EP	0865281 A		23-09-1998
		NO	982606 A		10-08-1998
		PL	327169 A		23-11-1998
WO 9801428 A	15-01-1998	AU	3645697 A		02-02-1998